



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

0 168 783
A1

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 85108676.9

Int. Cl.: **D 01 F 1/08, B 01 D 13/04,**
A 61 M 1/18

Anmeldetag: 11.07.85

Priorität: 17.07.84 DE 3426331

Anmelder: **Fresenius AG, Gluckensteinweg 5,**
D-6380 Bad Homburg (DE)

Veröffentlichungstag der Anmeldung: 22.01.86
Patentblatt 86/4

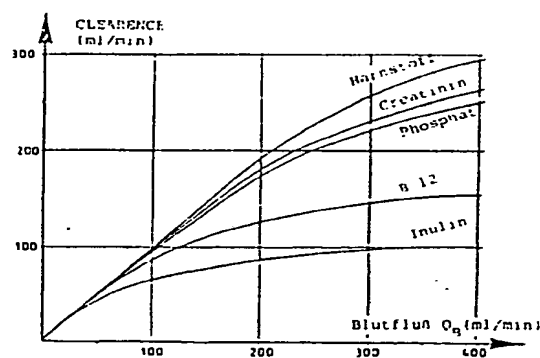
Erfinder: **Hellmann, Klaus, Im Altseiterstal 4,**
D-6680 Neunkirchen (DE)

Benannte Vertragsstaaten: **AT BE CH DE FR GB IT LI NL**
SE

Vertreter: **KUHNEN & WACKER Patentanwaltsbüro,**
Schneggstrasse 3-5 Postfach 1729, D-8050 Freising (DE)

Asymmetrische mikroporöse Hohlfaser für die Hämodialyse sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Asymmetrische mikroporöse Hohlfaser für die Hämodialyse aus 90–99 Gew. % hydrophobem Polymer und 10–1 Gew. % hydrophilem zweiten Polymer mit einer Wasseraufnahmefähigkeit von 3–10 %, wobei die Hohlfaser dadurch hergestellt wird, daß eine extrudierte Lösung von 12–20 Gew. % ersten Polymer, 2–10 Gew. % zweiten Polymer Rest Lösungsmittel von innen nach außen unter gleichzeitigem Herauslösen eines Teils des Porenbildners aus dem Extrudat durchgefällt wird und anschließend der herausgelöste Teil des Porenbildners und die übrigen organischen Bestandteile ausgewaschen und danach die erhaltene Faser in einem Waschbad fixiert wird.



0168783

KUHNEN & WACKER

PATENTANWALTSBÜRO

REGISTERED REPRESENTATIVES BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE

- 1 -

FRESENIUS AG
6380 Bad Homburg vdH

PATENTANWÄLTE
R.-A. KUHNEN*, DIPL.-ING.
W. LUDERSCHMIDT**, DR., DIPL.-CHEM.
P.-A. WACKER*, DIPL.-ING., DIPL.-WIRTSCH.-ING.

- 11 FR 0779 4/k -

Asymmetrische mikroporöse Hohlaser für die Hämodialyse sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft eine asymmetrische mikroporöse Hohlaser, ins.für die Blutbehandlung aus einem hydrophoben ersten Polymer und einem hydrophilen zweiten Polymer sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung, bei dem die polymeren Bestandteile in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel gelöst werden, die erhaltene Lösung durch eine Düse unter Bildung eines hohlaserartigen Gebildes extrudiert, in dessen Kanal eine Fällflüssigkeit eingeführt wird, und die erhaltene Hohlaser in einem Bad von den auswaschbaren Bestandteilen gereinigt wird.

Aus der US-PS 36 15 024 sind asymmetrische Hohlaser bekannt, die ausschließlich aus einem hydrophoben Polymer hergestellt sind. Infolgedessen sind diese Hohlaser nicht mehr mit Wasser benetzbar, mit der Folge, daß sie entweder nicht vollständig getrocknet werden dürfen oder aber mit einer hydrophilen Flüssigkeit beispielsweise Glycerin, gefüllt werden müssen. So nimmt die Ultrafiltrationsrate von Wasser nach jedem Trocknen immer weiter kontinuierlich ab, da die kleinen Poren im steigenden Maße mit Luft gefüllt wer-

BÜRO 6370 OBERURSEL**
LINDENSTRASSE 10
TEL. 061 71 56649
TELEX 4186343 reat d

BÜRO 8050 FREISING*
SCHNEGGSTRASSE 3-5
TEL. 08161/62091
TELEX 526547 paw d

ZWEIGBÜRO 8390 PASSAU
LUDWIGSTRASSE 2
TEL. 0851/36616

TELEGRAMMADRESSE PAWAMUC - POSTSCHECK MÜNCHEN 1360 52-802

- TELECOPY: 08161/62096 (GROUP II - automat.) -

TELEFONISCHE AUSNAHME SIND NUR NACH SCHRIFTL. BESTÄTIGUNG VERBUNDEN

1 den und somit nicht mehr mit Wasser benetzbar sind. Dies.
hat zur Folge, daß die Trenngrenze nach jedem Trocknungs-
vorgang verschoben wird und nicht konstant bleibt.

5 Des weiteren ist die in dieser US-PS beschriebene Faser
aus hydrophoben Polymeren nicht ausreichend stabil und
weist eine relativ schlechte Streckgrenze auf, mit der
Folge, daß die so hergestellten Fasern sich nur schlecht
10 weiterverarbeiten lassen. Im übrigen schrumpft diese Fa-
ser nach dem Trocknen und besitzt keine feinporige Struk-
tur, sondern vielmehr eine grobporige Fingerstruktur mit
großen Vakuolen, die die Stabilität der Faser - wie vor-
stehend bereits angedeutet - herabsetzen.

15 Infolgedessen ist die aus dieser US-PS bekannte Faser
nicht für Hämodialyse zwecke einsetzbar, da sie aufgrund
ihres Aufbaues und ihrer hydrophoben Eigenschaften weder
in einfacher Weise weiterverarbeitet werden kann noch
ohne spezielle Vorbehandlung bei der Hämodialyse einge-
20 setzt werden kann.

Die US-PS 36 91 068 beschreibt eine für die Dialyse ein-
setzbare Membran, die jedoch lediglich eine Fortentwick-
lung der Membran gemäß vorstehender US-PS darstellt.

25 Die gemäß US-PS 36 15 024 erhaltene Faser wird einem
Trocknungsprozeß unterzogen, um nahezu vollständig das
restliche Wasser zu entfernen, das in dieser Faser bei
der Herstellung zurückgeblieben ist. Dies führt dazu, daß
30 - wie bereits vorstehend erwähnt - die kleinen Poren mit
Luft gefüllt werden und somit nicht mehr für die Benetzung
durch Wasser zur Verfügung stehen. Es bleiben lediglich
die großen Poren für das zu ultrafiltrierende Wasser üb-
rig, mit der Folge, daß insgesamt die Ultrafiltrationsrate
35 sinkt und die Trenngrenze der Membran verschoben wird. Im
übrigen gelten für diese Membran, soweit deren mechanische
Eigenschaften und deren Verarbeitbarkeit betroffen sind,
die vorstehenden Ausführungen.

- 1 Die US-PS 40 51 300 beschreibt eine synthetische Hohl-
faser, die für technische Zwecke (Umkehrosmose u.dgl.),
nicht jedoch für die Hämodialyse eingesetzt werden kann.
Diese Faser wird aus einem hydrophoben Polymer herge-
5 stellt, dem in bestimmten Mengen ein hydrophiler poly-
merer Porenbildner zugesetzt wird. Diese Faser besitzt
infolge ihres Einsatzzwecks einen Berstdruck von 2000 psi
(42,2 kg/cm²), der durch die Herstellungsweise und die
Faserstruktur vorgegeben ist. Infolgedessen kann diese
10 Faser zwar erfolgreich bei der Umkehrosmose eingesetzt
werden, eignet sich jedoch nicht für die Hämodialyse,
bei der völlig andere Einsatzbedingungen gelten. Hier
kommt es im wesentlichen darauf an, daß die hergestellte
Membran einen hohen Siebkoeffizienten und eine ebenfalls
15 hohe Diffusivität aufweist. Diese Parameter sind jedoch
bei einer gemäß US-PS 40 51 300 hergestellten Membran
nicht zufriedenstellend, so daß diese Membran nicht für
die Hämodialyse einsetzbar ist.
- 20 Die DE-OS 29 17 357 betrifft eine semipermeable Membran,
die u.a. aus einem Polysulfon hergestellt werden kann.
Diese Faser weist sowohl eine Innenhaut als auch eine
Außenhaut auf, wodurch die hydraulische Permeabilität
wesentlich erniedrigt wird. Des weiteren gelten für diese
25 Membran infolge ihrer hydrophoben Struktur die eingangs
erläuterten Ausführungen.

Schließlich betrifft die DE-OS 31 49 976 eine makroporöse
hydrophile Membran aus einem synthetischen Polymerisat,
30 beispielsweise Polysulfon, mit einem Gehalt an Polyvinyl-
pyrrolidon (PVP). Dabei soll der PVP-Gehalt wenigstens
15 Gew.% betragen und die Membran ein Wasseraufnahmever-
mögen von wenigstens 11 Gew.% aufweisen.

1 Aufgrund des hohen Restgehaltes extrahierbarer Substanzen
eignet sich diese Faser, was auch aus ihrer Struktur und
ihrem hohen Wasseraufnahmevermögen herzuleiten ist, für in-
dustrielle, nicht jedoch für medizinische Zwecke.

5

Wie bereits vorstehend erläutert, werden die Hohlfasern
des Standes der Technik üblicherweise zur industriellen
Abtrennung von Wasser, beispielsweise zur Umkehrosmose
oder Ultrafiltration, oder zu Gastrennungen eingesetzt.

10

Erfindungsgemäß soll jedoch die Hohlfaser zur Hämodialyse
eingesetzt werden, bei der besondere Bedingungen zu be-
achten sind.

15

Die Eigenschaften derartiger hohlfaserartiger Membranen
werden durch die Art des Verfahrens und der bei diesen
Verfahren eingesetzten Polymere bestimmt. Dennoch ist es
äußerst schwierig, die richtige Wahl der Ausgangsprodukte
und eine entsprechende Verfahrensführung gezielt einzu-
setzen, damit eine bestimmte Faser, also eine Faser mit
bestimmten Membraneigenschaften, erreicht wird. Zu die-
sen gewünschten Eigenschaften gehören:

20

a) eine hohe hydraulische Permeabilität gegenüber dem zu
25 ultrafiltrierenden Lösungsmittel. Das zu ultrafil-
trierende Fluid, insbesondere Wasser, soll dabei
möglichst gut, d.h. mit hohen Raten/Membranoberflä-
chenbereich/Zeit bei geringen Drücken durch die Mem-
bran hindurchdringen. Dabei hängt die Permeabilitäts-
30 rate von der Zahl und der Größe der Poren sowie deren
Länge, der Benetzbarkeit mit der Flüssigkeit usw. ab.
Insofern ist also erstrebt, eine Membran mit möglichst
vielen Poren einheitlicher Größe und möglichst ge-
ringer Dicke zur Verfügung zu stellen.

35

1 b) Weiterhin soll die Membran eine scharfe Trenncharakteristik aufweisen, d.h. sie soll eine möglichst einheitliche Porengrößenverteilung aufweisen, um eine
5 Trenngrenze gegenüber Molekülen bestimmter Größe, also eines bestimmten Molekulargewichts darzustellen. Bei der Hämodialyse soll insbesondere die Membran etwa die gleichen Eigenschaften wie die Niere eines Menschen aufweisen, also Moleküle zurückweisen, die
10 eine Molekulargewicht von 45.000 und darüber aufweisen.

c) Des weiteren soll die Membran eine gute mechanische Stabilität gegenüber den auftretenden Drücken und eine hervorragende Beständigkeit aufweisen.

15 Diese mechanische Stabilität ist regelmäßig umgekehrt proportional zur hydraulischen Permeabilität, d.h. je besser die hydraulische Permeabilität wird, desto schlechter wird die mechanische Beständigkeit einer
20 Membran. Zu diesem Zweck werden die eingangs beschriebenen asymmetrischen Membranen an ihrer Trenn- oder Barrierenschicht mit einer Stützmembran versehen, die einerseits die mechanisch wenig belastbare Trennmembran abstützt und andererseits praktisch die
25 hydraulischen Eigenschaften infolge der erheblich größeren Poren unbeeinflusst läßt. Bei diesen asymmetrischen Kapillarmembranen ist allerdings das Stützgerüst häufig so großporig, daß der Reduzierung der Dicke der Barrierenschicht enge Grenzen gesetzt sind,
30 d.h. die Trenneigenschaften, insbesondere die hydraulische Permeabilität, haben bisher nicht den optimalen Wert erreicht.

35 d) Weiterhin ist bei den für die Hämodialyse eingesetzten Membranen insbesondere der Faktor "Biokompatibilität" von wesentlicher Bedeutung. Unter diesem Faktor oder der biologischen Verträglichkeit versteht man in der

1 Dialysepraxis das Nichtansprechen des körpereigenen
Abwehrsystems auf Oberflächen, wie Blutschlauchsysteme,
Konnektoren, Gehäusematerial, Vergußmasse und Dialysemembranen.

5 Dieses Ansprechen kann sich in einem initialen Abfall
der Leukozytenzahl (Leukopenie) und des Sauerstoff-
partialdrucks (pO_2) gefolgt von einem langsamen Wieder-
anstieg und einer Aktivierung des Komplementsystems
10 äußern.

Derartige Reaktionen sind bei Verwendung von regene-
rierter Cellulose als Dialysemembran beschrieben worden.
Die Intensität dieser Reaktion ist abhängig von der
15 Größe der aktiven Oberfläche.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die Hohl-
faser der eingangs erwähnten Art so fortzubilden, daß sie
eine ausgezeichnete Benetzbarkeit bei einem möglichst
20 geringen Gehalt an extrahierbaren Substanzen, eine sehr
gute hydraulische Permeabilität bei guter mechanischer Sta-
bilität und eine hervorragende Biokompatibilität aufweist.

Diese Aufgabe wird durch die kennzeichnenden Merkmale des
25 Anspruches 1 gelöst.

Die erfindungsgemäße Hohlfaser weist gegenüber den be-
kannten Hohlfasern zunächst den Vorteil auf, daß sie eine
sehr hohe hydraulische Permeabilität besitzt. So weist
30 die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Hohl-
fasermembran gegenüber einer vergleichbaren Hohlfaser-
membran aus regenerierter Cellulose eine hydraulische
Permeabilität auf, die wenigstens um den Faktor 10 erhöht
ist.

35 Weiterhin ist die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren her-
gestellte Hohlfasermembran in biologischer Hinsicht ausge-
zeichnet verträglich. Sie verursacht nahezu keine Leukopenie.

- 1 Aufgrund der guten Biokompatibilität kann weiterhin die zu verabreichende Heparinmenge gesenkt werden.

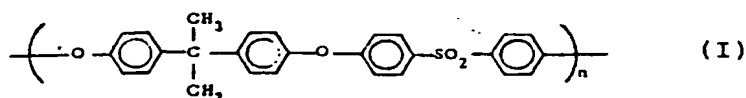
Schließlich tritt auch keine Apoxie auf, d.h. der Sauerstoffpartialdruck fällt innerhalb der Fehlergrenzen nicht ab. Demzufolge wird mit dem erfindungsgemäßen Verfahren eine Hohlfasermembran erhalten, die im Vergleich zu den markt-
gängigen Hohlfasermembranen, die für Hämodialyse Zwecke eingesetzt werden, eine erheblich bessere Biokompatibilität und ein verbessertes hydraulisches Verhalten aufweist. .

Für das erfindungsgemäße Verfahren können synthetische Polymere eingesetzt werden, die eine gute Löslichkeit in polaren, aprotischen Lösungsmitteln aufweisen und aus diesen unter Bildung von Membranen ausgefällt werden können. Sie sollen beim Ausfällen insbesondere zu einer asymmetrischen, anisotropen Membran führen, die auf der einen Seite eine hautartige mikroporöse Sperrschicht (Barrierschicht) aufweist und auf der anderen Seite eine Stützmembran besitzt, die zur Verbesserung der mechanischen Eigenschaften dieser Sperrschicht vorgesehen ist, nicht jedoch die hydraulische Permeabilität beeinflusst.

- 25 Als membranbildende erste Polymere lassen sich die folgenden Polymere einsetzen:

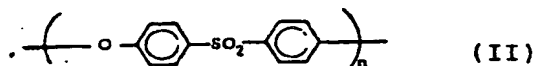
Polysulfone, wie Polyethersulfone, insbesondere polymere aromatische Polysulfone, die die in nachstehenden Formeln I und II wiederkehrenden Einheiten

30



35

1



enthalten.

- 5 Aus der Formel I ist ersichtlich, daß das Polysulfon Alkylgruppen, insbesondere Methylgruppen in der Kette enthält, während das Polyethersulfon gemäß Formel II lediglich Arylgruppen aufweist, die durch eine Etherbindung bzw. eine Sulfonbindung miteinander verkettet sind.

10

Derartige Polysulfone bzw. Polyethersulfone, wobei diese Polymere unter dem Begriff Polyarylsulfone zusammengefaßt werden, sind an sich bekannt und werden unter dem Handelsnamen Udel von Union Carbide Corporation hergestellt und vertrieben. Sie können allein oder im Gemisch eingesetzt werden.

15

Weiterhin sind einsetzbar Polycarbonate, bei denen lineare Polyester von Carbonsäuren vorliegen, die beispielsweise unter der Bezeichnung Lexan von General Electric Corp. vertrieben werden.

20

Des weiteren sind Polyamide einsetzbar, d.h. Polyhexamethylenadipamide, die beispielsweise unter der Bezeichnung Nomex von Dupont Inc. vertrieben werden.

25

Daneben sind weitere Polymere einsetzbar, beispielsweise PVC, modifizierte Acrylsäuren sowie halogenierte Polymere, Polyether, Polyurethane und deren Copolymere.

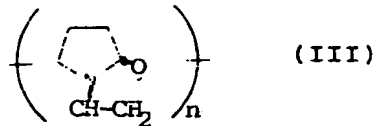
30

Bevorzugt ist der Einsatz von Polyarylsulfonen, insbesondere von Polysulfonen.

35

Als hydrophiles zweites Polymer lassen sich langkettige hydrophile Polymere einsetzen, die über wiederkehrende polymere Einheiten verfügen, die an sich hydrophil sind.

- 1 Zu diesen hydrophilen zweiten Polymeren gehört das
Polyvinylpyrrolidon (PVP), das für medizinische Zwecke
in einer Vielzahl von Anwendungen, beispielsweise als
Plasmaexpander, eingesetzt wird. Das PVP besteht aus wieder-
5 kehrenden Einheiten der allgemeinen Formel III,



- 10 in der n eine ganze Zahl von 90 - 4400 darstellt.

- PVP wird durch Polymerisation von N-Vinyl-2-Pyrrolidon hergestellt, wobei der Polymerisationsgrad n von der Art des Polymerisationsverfahrens abhängt. So können PVP-
15 Produkte mit einem mittleren Molekulargewicht von 10.000 - 450.000 produziert und auch für die erfindungsgemäßen Zwecke eingesetzt werden. Derartige Polysulfone werden unter der Bezeichnung K-15 bis K-90 von GAF Corp. und unter der Bezeichnung Kollidon von Bayer AG vertrieben.

- 20 Als weitere hydrophile zweite Polymere können eingesetzt werden Polyethylenglycol sowie Polyglycolmonoester und die Copolymere von Polyethylenglycolen mit Polypropylen-glycol, beispielsweise die Polymere, die unter der Bezeich-
25 nung Pluronic F 68, F 88, F 108 und F 127 von der BASF AG vertrieben werden.

- Weiterhin können Polysorbate eingesetzt werden, beispiels-
weise Polyoxyethylensorbitanmonooleat, -monolaurat oder
30 -monopalmitat. Derartige Polysorbate sind beispiels-
weise unter der Bezeichnung Tween am Markt erhältlich, wobei die hydrophilen Tween-Produkte, beispielsweise Tween 20, 40 und dgl. besonders einsetzbar sind.

- 35 Schließlich können wasserlösliche Cellulosederivate, beispielsweise Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat und dgl., sowie Stärke und Derivate hiervon eingesetzt werden.

- 1 Bevorzugt ist der Einsatz von PVP.

Als polares, aprotisches Lösungsmittel werden generell solche Lösungsmittel eingesetzt, die die ersten Polymere
5 gut lösen können, d.h. daß wenigstens eine etwa 20 Gew.-%ige Lösung des synthetischen Polymers erhalten werden kann. Zu derartigen aprotischen Lösungsmitteln gehören Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylacetamid (DMA), N-Methylpyrrolidon und deren Gemische. Diese
10 aprotischen Lösungsmittel sind in beliebigen Mischungsverhältnissen mit Wasser mischbar und können infolgedessen aus der Faser nach deren Fällung mit Wasser ausgewaschen werden. Neben den reinen polaren, aprotischen Lösungsmitteln sind jedoch aber auch Gemische untereinander sowie
15 mit Wasser einsetzbar, wobei die obere Löslichkeitsgrenze von wenigstens etwa 20 Gew.-% für das faserbildende Polymerisat zu beachten ist. Vorteilhafterweise kann ein geringer Zusatz von Wasser die Fällbedingungen verbessern.

20 Das erste Polymer wird in dem aprotischen Lösungsmittel in einer Menge von etwa 12 - 20, vorzugsweise 14 - 18, insbesondere etwa 16 Gew.-% bezogen auf die zu fällende Lösung bei Raumtemperatur gelöst, wobei in Verbindung mit dem hydrophilen Polymer die nachstehend angegebenen Viskositätsbedingungen zu beachten sind. Es hat sich
25 herausgestellt, daß bei einem faserbildenden Polymergehalt in dem Lösungsmittel unter etwa 12 Gew.-% die gebildeten Hohlfasern

1

keine ausreichende Festigkeit mehr aufweisen, d.h. sich nicht mehr ohne erhebliche Schwierigkeiten weiterverarbeiten bzw. einsetzen lassen. Andererseits wird die Faser bei einem mehr als 20 Gew.-%igen Anteil des faserbildenden Polymers in der Lösung zu dicht, so daß hierunter die hydraulischen Eigenschaften leiden.

5

10

Um die Porenbildung zu verbessern bzw. überhaupt zu ermöglichen, weist eine derartige, das faserbildende Polymer in den obigen Bestandteilen aufweisende Lösung eine bestimmte Menge eines hydrophilen, zweiten Polymers auf, das bei der Fällung bzw. Koagulierung des überwiegend hydrophoben faserbildenden Polymers die gewünschten Poren erzeugt. Vorteilhafterweise wird - wie vorstehend erläutert - das zweite Polymer in einer Menge von etwa 2 - 10, vorzugsweise 2,5 - 8 Gew.-% bezogen auf die zu fällende Lösung eingesetzt, wobei die angegebenen Viskositätsgrenzen für die Zusammensetzung der Lösung zu beachten sind.

15

20

Vorteilhafterweise verbleibt ein bestimmter Anteil dieses wasserlöslichen Polymers in der gefällten Hohlfaser, so daß die Benetzung der Hohlfaser hierdurch erleichtert wird. Demgemäß kann die fertige Hohlfaser noch einen Anteil an dem zweiten Polymer von bis etwa 10 Gew.-%, insbesondere etwa 5 - 8 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der polymeren Membran, enthalten.

25

30

Erfindungsgemäß soll die das faserbildende Polymer und das zweite Polymer enthaltende Lösung eine Viskosität von etwa 500 - 3.000, vorzugsweise 1.500 - 2.500 cps (Centipoise) bei 20°C,

35

also bei Raumtemperatur, aufweisen. Diese Viskositätswerte wurden mit einem üblichen Rotationsviskosimeter, beispielsweise mit einem Haake-Viskosimeter, bestimmt. Der Grad der Viskosität, also insbesondere die innere Zähigkeit der Lösung, ist einer der wesentlichen Parameter bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfah-

1 rens. Die Viskosität soll dabei einerseits die Struktur
des extrudierten hohlfadenartigen Gebildes bis zur Fäll-
lung aufrechterhalten und andererseits jedoch noch die
Fällung, also die Koagulierung des Hohlfadens nach Zu-
5 führung der Fällflüssigkeit zu der extrudierten zähen
Lösung, bei der vorteilhafterweise DMSO, DMA oder ein
Gemisch der beiden als Lösungsmittel eingesetzt wird, nicht
behindern. Es hat sich dabei herausgestellt, daß die Ein-
haltung des vorstehend genannten Viskositätsbereichs zu
10 Hohlfadenmembranen führt, die ausgezeichnete hydraulische
und mechanische Eigenschaften aufweisen.

Die fertige, klare Lösung, die vollständig von nichtge-
lösten Partikeln durch Filtration befreit ist, wird an-
15 schließend der nachstehend beschriebenen Extrusions- oder
Fälldüse zugeführt.

Es wird üblicherweise eine Fälldüse eingesetzt, die im
wesentlichen derjenigen entspricht, die in der US-PS
20 36 91 068 beschrieben ist. Diese Düse besteht aus einem
Ringkanal, der in seinem Durchmesser dem Außendurchmesser
des Hohlfadens entspricht. Koaxial hierzu ragt in diesen
Kanal ein Düseninnenkörper und durchsetzt diesen Kanal.
Dabei entspricht der Außendurchmesser dieses Körpers im
25 wesentlichen dem Innendurchmesser des Hohlfadens, also dem
Durchmesser des Lumens des Hohlfadens. Durch diesen hohlen
Körper wird das nachstehend erläuterte Fällmedium hindurch-
gepumpt, das an der Spitze austritt und mit dem hohlfaden-
artigen Gebilde, bestehend aus der extrudierten Flüssigkeit,
30 zusammentrifft. Im übrigen wird auf die Beschreibung der
US-PS 36 91 068 Bezug genommen, soweit dies die Herstellung
des Hohlfadens betrifft.

Das Fällmedium besteht aus einem der vorstehend genannten
35 aprotischen Lösungsmittel in Verbindung mit einem bestimm-
ten Anteil Nichtlösungsmittel, vorzugsweise Wasser, das
die Fällung des faserbildenden ersten Polymers auslöst,
andererseits das zweite Polymer jedoch löst. Vorteilhafter-

- 1 weise entspricht das im Fällmittel eingesetzte aprotische
Lösungsmittel/- gemisch dem Lösungsmittel, das zur Herstellung
der das faserbildende Polymer enthaltenden Lösung eingesetzt
worden ist. Bei der Zusammensetzung des Fällmediums aus einem
5 organischen, aprotischen Lösungsmittel/- gemisch und Nicht-
lösungsmittel ist zu berücksichtigen, daß mit zunehmendem
Nichtlösungsmittelgehalt die Fällseigenschaften des Fäll-
mediums schärfer werden, mit der Folge, daß die gebildete
Porengröße der Membran immer kleiner wird. Dementsprechend
10 kann durch die Wahl eines bestimmten Fällmediums die Poren-
charakteristik der Trennmembran bestimmt werden. Anderer-
seits muß jedoch das Fällmedium noch einen bestimmten Nicht-
lösungsmittelgehalt, etwa wenigstens 25 Gew.% aufweisen,
um eine Fällung noch im gewünschten Maß durchführen zu
15 können. Dabei muß generell berücksichtigt werden, daß sich
das Fällmedium mit dem Lösungsmittel der die Polymerisate
enthaltenden Lösung vermischt, so daß mit zunehmender Ent-
fernung von der Innenoberfläche des Hohlfadens der Wasser-
gehalt im aprotischen Lösungsmittel abnimmt. Da der Faden
20 selbst jedoch vor dem Auftreffen in der Waschflüssigkeit
durchgefällt sein soll, sind dem minimalen Wassergehalt
der Fällflüssigkeit die vorstehenden Grenzen gesetzt.

Bei geringem Nichtlösungsmittelgehalt, z.B. einem Gehalt
25 von etwa 25 Gew.%, wird eine grobporige Membran erhalten,
die z.B. als Plasmafilter eingesetzt wird, also lediglich
relativ große Bestandteile des Bluts, wie Erythrozyten,
zurückhält.

Vorteilhafterweise weist das Fällmedium wenigstens etwa
30 35 Gew.% Nichtlösungsmittel auf.

Weiterhin ist die Menge des zugeführten Fällmediums zur
35 Polymerlösung ein ebenfalls für die Durchführung des
erfindungsgemäßen Verfahrens wichtiger Parameter. Dieses
Verhältnis wird im wesentlichen durch die Abmessungen
der Fälldüse, also des fertigen Hohlfadens, bestimmt,

- 1 dessen Abmessungen sich beim Füllen gegenüber dem extrudierten, nicht gefällten Hohlfadengebilde vorteilhafterweise nicht ändert. Dementsprechend können die Verhältnisse der eingesetzten Volumina von Fällmedium und Polymer-
- 5 lösung in einem Bereich von 1 : 0,5 bis 1 : 1,25 liegen, wobei diese Volumenverhältnisse bei gleicher Austrittsgeschwindigkeit der Fällflüssigkeit und der Polymerlösung, was vorteilhafterweise der Fall ist, den Flächenverhältnissen der Hohlfaser entsprechen, also der von
- 10 der polymeren Substanz gebildeten Ringfläche einerseits und der Fläche des Hohlkanals andererseits.

- Vorteilhafterweise führt man dem extrudierten Gebilde unmittelbar hinter der Düse soviel Fällmedium zu, daß
- 15 der Innendurchmesser des extrudierten, jedoch noch nicht gefällten Gebildes im wesentlichen den Abmessungen der Ringdüse entspricht, aus der die zu extrudierende Masse ausgetrieben wird.
- 20 Vorteilhafterweise beträgt der Außendurchmesser der Hohlfaser etwa 0,1 - 0,3 mm, während die Dicke der Membran etwa 10 - 100, vorzugsweise 15 - 50, insbesondere etwa 40 µm betragen kann. Wie bereits eingangs erwähnt, entspricht das Fällverfahren in etwa dem Fällverfahren gemäß der DE-AS
- 25 22 36 226, so daß auf deren Beschreibung Bezug genommen wird. Somit wird also eine asymmetrische Kapillarmembran dadurch gebildet, daß das Fällmedium von innen nach außen die Polymerlösung nach dem Austritt aus der Fälldüse fällt. Die Fällung ist erfindungsgemäß im wesentlichen abgeschlossen, bevor die Hohlfaser die Oberfläche eines Spül-
- 30 bades erreicht, das die in der Hohlfaser enthaltene organische Flüssigkeit herauslöst und endgültig die Faserstruktur fixiert.
- 35 Beim Füllen wird zunächst die Innenoberfläche des faserartigen Gebildes koaguliert, wobei eine dichte mikroporöse Membranschicht in Form einer Barriere für Moleküle gebildet wird, die größer als 30.000 - 40.000 Dalton sind.

- 1 Mit zunehmendem Abstand von dieser Barriere hin erfolgt
eine Verdünnung der Fällflüssigkeit mit dem in der Spinn-
masse enthaltenen Lösungsmittel, mit der Folge, daß die
Fälleigenschaften von innen nach außen weniger scharf
5 werden. Dies hat zur Folge, daß sich nach außen hin eine
grobporige, schwammartige Struktur bildet, die als Stütz-
schicht für die innenliegende Membran dient.

- Bei der Fällung wird der überwiegende Teil des zweiten
10 Polymers aus der Spinnmasse gelöst, während der kleinere
Teil in der koagulierten Faser nichtextrahierbar zurück-
bleibt. Dieses Herauslösen des zweiten Polymer erleichtert
die Porenbildung. Vorteilhafterweise wird der überwiegende
Teil des zweiten Polymer aus der Spinnmasse herausgelöst,
15 während der Rest - wie bereits vorstehend erläutert - in
der koagulierten Faser zurückbleibt.

- Üblicherweise wird eine Herauslösung des zweiten Polymer
aus der Spinnmasse von 60 - 95 Gew.% erstrebt, d.h. in
20 der Faser bleibt lediglich 40 - 5 Gew.% des eingesetzten
zweiten Polymer zurück. Besonders bevorzugt bleibt in der
fertiggestellten Faser weniger als 30 Gew.% des ursprüng-
lich eingesetzten zweiten Polymer zurück. Die fertige
Faser enthält also 90 - 99, vorzugsweise 95 - 98 Gew.%,
25 erstes Polymer, Rest zweites Polymer.

- Wie bereits erwähnt, wird das PVP bei der Fälloperation
aus der Spinnmasse herausgelöst und bleibt im gelösten
Zustand in der Fällflüssigkeit, was wiederum die Fäll-
30 bedingungen mit beeinflußt, da die Lösungseigenschaften
des zweiten Polymer in die Gesamtcharakteristik des Fäll-
materials eingeht. Demgemäß bestimmt also auch das zweite
Polymer zusammen mit den Lösungsmittelbestandteilen des
Fällmediums die Fällreaktion.

1 Anzumerken ist, daß vorteilhafterweise ohne Düsenverzug
gearbeitet wird. "Düsenverzug" bedeutet, daß die Aus-
trittsgeschwindigkeit des faserartigen Gebildes aus der
Ringdüse und die Abziehgeschwindigkeit des gefällten
5 Fadens nicht übereinstimmen, wobei üblicherweise die
Abziehgeschwindigkeit größer ist. Dies führt zu einer
Reckung des Gebildes beim Austritt aus der Ringdüse und
hat bei der Fällreaktion zur Folge, daß die gebildeten
Poren in Abziehrichtung gezogen und somit bleibend ver-
10 formt werden. Es wurde dabei festgestellt, daß bei einer
mit Düsenverzug hergestellten Faser die Ultrafiltrations-
rate erheblich geringer ist als bei einer Faser, die ohne
Düsenverzug hergestellt wurde. Insofern ist es erfin-
dungsgemäß bevorzugt, daß die Austrittsgeschwindigkeit
15 der Spinnmasse aus der Düse und die Abzugsgeschwindig-
keit der erzeugten Faser im wesentlichen übereinstimmen.
Daher kommt es also vorteilhafterweise nicht zu einer
Verformung der in der Faser gebildeten Poren noch zu
einer Verengung des Innenkanals oder zu einer Verminde-
20 rung der Wandstärke der Faser.

Auch der Abstand der Düse von der Oberfläche des Spül-
bades ist von Bedeutung, da hierdurch bei gegebener
Fallgeschwindigkeit, d.h. Austrittsgeschwindigkeit, der
25 Hohl-faser aus der Düse, die Fällzeit gegeben ist. Aller-
dings ist die Fallhöhe beschränkt, da das Gewicht der
Faser einen bestimmten Grenzwert aufweist, bei dem das
noch nicht gefällte hohlfadenartige Gebilde abreißt.
Dieser Abstand ist abhängig von der Viskosität, dem
30 Gewicht und der Fällgeschwindigkeit des Fadens. Vorteil-
hafterweise beträgt der Abstand der Düse von dem Fällbad
nicht mehr als etwa 1 m.

- 1 Nach dem Füllen erfolgt die Spülung der koagulierten Faser in einem Bad, das üblicherweise Wasser enthält. In diesem Spülbad verbleibt die Hohlfaser zur Herausspülung der gelösten organischen Bestandteile und zur Fixierung
5 ihrer mikroporösen Struktur bis zu etwa 30 Min., insbesondere etwa 10 - 20 Min.

Anschließend wird die Faser durch eine heiße Trockenzone geführt.

10

Danach wird die Faser vorteilhafterweise noch texturiert, um die Austauschigenschaften der Faser zu verbessern.

- Hierauf schließt sich die übliche Behandlung der so her-
15 gestellten Hohlfaser, also das Wickeln auf eine Spule, das Zurechtschneiden der Fasern in eine gewünschte Länge und die Verarbeitung der zugeschnittenen Faserbündel zu Dialysatoren an.

- 20 Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Faser weist auf ihrer Innenoberfläche eine mikroporöse Sperrschicht auf, die etwa einen Durchmesser von 0,1 - 2 μm aufweist. An diese Sperrschicht schließt sich nach außen hin eine schaumartige Stützstruktur an, die sich
25 signifikant von den lamellenartigen Stützstrukturen des Standes der Technik unterscheidet.

Im übrigen entsprechen die Abmessungen der so hergestellten Faser den vorstehend angegebenen Werten.

30

Die erfindungsgemäß hergestellte semipermeable Membran hat eine Wasserdurchlässigkeit von etwa 30 - 600 $\text{ml/hm}^2 \times \text{mm Hg}$, insbesondere etwa 200 - 400 $\text{ml/hm}^2 \times \text{mm Hg}$.

- 35 Weiterhin weist die erfindungsgemäß hergestellte Hohlfaser eine Wasseraufnahmefähigkeit von 3 - 10, insbesondere etwa 6 - 8 Gew.% auf. Unter "Wasseraufnahmefähigkeit" ist derjenige Parameter zu verstehen, der auf folgende

1 Weise bei der erfindungsgemäßen Hohlaser bestimmt wird.

Mit Wasserdampf gesättigte Luft führt man bei Raumtemperatur (25 °C) durch einen Dialysator, der die erfindungsgemäßen
5 Hohlfasern im trockenen Zustand aufweist. Dabei wird Druckluft in ein Wasserbad eingeleitet und nach dem Sättigen mit Wasserdampf dem Dialysator zugeführt. Der Wert der Wasseraufnahmefähigkeit wird dann gemessen, wenn Gewichtskonstanz erreicht ist.

10

Die Clearance-Daten wurden an den erfindungsgemäßen Fasern bei 1,25 m² aktiver Oberfläche gemäß DIN 58 352 ermittelt. Bei einem Blutfluß von jeweils 300 ml/min liegt die Clearance für Harnstoff zwischen 200 und 290, üblicherweise bei 270, für Kreatinin und Phosphat zwischen 200 und 250, üblicherweise bei etwa 230, für Vitamin B₁₂ zwischen 110 und 150, üblicherweise bei 140 und für Inulin zwischen 50 und 120, üblicherweise bei 90 ml/min.

20 Weiterhin weist die erfindungsgemäße Membran eine hervorragende Trenngrenze auf. Die ermittelten Siebkoeffizienten liegen für B₁₂ bei 1,0, für Inulin bei etwa 0,99, für Myoglobin zwischen 0,5 und 0,6 sowie für Humanalbumin unter 0,005. Somit entspricht die erfindungsgemäß hergestellte Faser in ihren Trenneigenschaften (dem Siebkoeffizienten) nahezu vollständig der natürlichen Niere.

30

35

1 Weitere Vorteile, Ausführungsformen und Einzelheiten
sind aus der nachfolgenden Beschreibung von Ausführungs-
beispielen unter Bezugnahme auf die Zeichnung ersicht-
lich.

5

Es zeigen:

Fig. 1 ein stark vergrößerter Ausschnitt eines Schnitts
durch die Wand einer Hohlfaser,

10 Fig. 2 eine graphische Darstellung der Abhängigkeit der
Clearance vom Blutfluß der erfindungsgemäßen
Hohlfaser,

Fig. 3 ein Eliminationsdiagramm für Moleküle unterschied-
lichen Molekulargewichts in Abhängigkeit vom
15 Blutfluß,

Fig. 4 ein Ultrafiltrationsdiagramm, bei dem die Abhän-
gigkeit des Filtratflusses vom Transmembrandruck
gezeigt ist,

20 Fig. 5 ein Diagramm, bei dem der Filtratfluß in Abhän-
gigkeit vom Hämatokrit gezeigt ist,

Fig. 6 ein Diagramm, bei dem der Filtratfluß in Abhän-
gigkeit vom Proteingehalt gezeigt ist,

25 Fig. 7 eine graphische Darstellung, bei der die Clearance-
Daten für Harnstoff, Kreatinin und Phosphat ge-
zeigt sind, und

Fig. 8 die Abhängigkeit des Siebkoeffizienten von Mole-
külen unterschiedlichen Molekulargewichts.
30

Die Beispiele erläutern die Erfindung. Soweit nicht anders
angegeben, beziehen sich Prozentangaben auf das Gewicht.

35

1

Beispiel 1

Es wird eine Spinn- oder Polymerlösung hergestellt, die
15 Gew.% Polysulfon, 9 Gew.% PVP (MG:40.000), 30 Gew.% DMA,
5 45 Gew.% DMSO und 1 Gew.% Wasser enthält. Diese Lösung wird
von nichtgelösten Partikeln befreit.

Danach wird die hergestellte Lösung in eine Fälldüse einge-
führt, in die zugleich als Fällmedium ein Gemisch aus
10 40 Gew.% Wasser und 60 Gew.% 1:1 DMA/DMSO von 40 °C einge-
führt wird.

Die Ringdüse hat einen Außendurchmesser von etwa 0,3 mm
und einen Innendurchmesser von etwa 0,2 mm und entspricht
15 damit im wesentlichen der Geometrie des Hohlfadens.

Es wird ein Hohlfa den erhalten, der auf der Innenober-
fläche eine mikroporöse Sperrschicht von etwa 0,1 µm auf-
weist, an die sich eine offenporige, schaumartige Struktur
20 anschließt.

In der Fig. 1 sind stark vergrößerte Ausschnitte der er-
haltenen Membran gezeigt, wobei in Fig. 1a die innere
Oberfläche (Sperrschicht) in 10.000facher Vergrößerung
25 und in Fig. 1b die Außenoberfläche in 4.500facher Ver-
größerung dargestellt sind.

Diese Membran weist im übrigen noch einen Restgehalt an
PVP auf und ist somit durch Wasser ausgezeichnet benetz-
30 bar.

1

Beispiel 2

5

Die gemäß Beispiel 1 hergestellte Membran wird auf ihre Permeabilität gegenüber Wasser untersucht. Es wird festgestellt, daß gegenüber Wasser die Permeabilität sehr hoch ist und für diese Membran einen Wert von etwa $210 \text{ ml/hm}^2 \times \text{mm Hg}$ aufweist.

10

Für Blut ist der UF-Koeffizient jedoch geringer, da sich wie bei allen synthetischen Membranen, jedoch aber wesentlich geringer, eine sogen. Sekundärmembran bildet, die die hydraulischen Eigenschaften vermindert. Diese Sekundärmembran besteht üblicherweise aus Proteinen und Lipoproteinen, deren Gesamtkonzentration im Blut die filtrierbare Menge beeinflusst und die Strömung durch die Kapillare behindert.

15

Die Ultrafiltrationskoeffizienten werden nach dem Verfahren bestimmt, das in Int. Artif. Organ. 1982, S. 23 - 26, abgedruckt ist. Die Ergebnisse sind in Fig. 4 dargestellt.

20

25

Die Clearance-Daten wurden im Labor mit wässrigen Lösungen gem. DIN 58352 aufgenommen (Inulin mit Humanplasma). Dabei ergaben sich die in der Fig. 2 angegebenen Beziehungen zwischen Clearance und Blutfluß (ohne Filtrationsanteil).

30

Bei einem Blutfluß von 300 ml/min läßt sich das folgende Eliminationsdiagramm ableiten, das bei einem zusätzlichen Filtratfluß von 60 ml/min (HDF-Behandlung) erhöht ist. Zum Vergleich ist außerdem das reine Filtrationsdiagramm für $Q_B = 300 \text{ ml/min}$ und $Q_F = 100 \text{ ml/min}$ sowie für $Q_B = 400 \text{ ml/min}$ und $Q_F = 130 \text{ ml/min}$ eingezeichnet (Fig. 3).

35

1 Erst bei Molekülen mit Molekulargewichten oberhalb des
Inulins ist die Elimination bei HF (Hämofiltration)
größer als bei HD (Hämodialyse) mit der nach dem erfin-
dungsgemäßen Verfahren hergestellten Faser.

5 Der beim Vorlegen eines konstanten Blutflusses erreich-
bare Filtratfluß ist in Abhängigkeit vom eingesetzten
TMP (Transmembrandruck) in der Fig. 4 angegeben.

10 Aus dieser Fig. 4 ist ersichtlich, daß sich der Filtrat-
fluß mit steigendem TMP solange erhöht, bis ein maxima-
les Niveau erreicht ist. Die dann vorliegende Eindickung
des Bluts ist derart stark, daß ein weiterer TMP-Anstieg
keine weitere Filtrateleistung mehr bringt.

15 Bei Abweichungen von den angegebenen Werten (Hämatokrit
28 % und Proteingehalt 6 %) werden diese Niveaus schon
bei kleinerem TMP (bei höheren Blutwerten) bzw. erst bei
höherem TMP (bei kleineren Blutwerten) erreicht. Wieviel
20 dies in der Praxis ausmachen kann, ist in Fig. 5 und 6
gezeigt.

 Dabei zeigt Fig. 5 den Filtratfluß in Abhängigkeit vom
Hämatokrit und Fig. 6 die Abhängigkeit vom Filtratfluß
25 in Abhängigkeit vom Proteingehalt bei der nach dem er-
findungsgemäßen Verfahren hergestellten Hohlfaser.

 Bei einem Blutfluß von 300 ml/min und einem Filtratfluß
von 150 ml/min erhöht sich - wie aus den Figuren er-
sichtlich - der Hämatokritwert und die Gesamtprotein-
30 menge von 28 % bzw. 6 % (arteriell) auf 56 % bzw. 12 %
(venös).

35

1

Beispiel 3

5

Die gemäß Beispiel 1 hergestellte Faser zeigt bei in-vivo-Einsatz ausgezeichnete Eigenschaften.

So ist in Fig. 7 dargestellt, welche Clearances die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Faser für Harnstoff, Creatinin und Phosphat besitzt.

10

Bei Erhöhung des Filtratflusses von 0 ml/min auf 50 ml/min beträgt die Zunahme an Clearance bei $Q_B = 200$ ml/min für

Harnstoff 2 %,

Creatinin 3 %,

Phosphat 4 %,

15

Inulin 8 %,

β -Mikroglobulin 40 %.

20

Eine Zunahme der Gesamtclearance durch zusätzliche Filtration ist nur dann sinnvoll, wenn die zu eliminierenden Stoffe höhere Molekulargewichte aufweisen als die traditionellen "Mittelmoleküle".

25

Auch die Stabilität der Clearance über die Behandlungsdauer wurde von verschiedenen Zentren untersucht. Dies ist aus nachstehender Tabelle I ersichtlich.

30

35

Tabelle I

Beispiel Zentrum A

Beispiel Zentrum B

	t = 20 Minuten	t = 90 Minuten	Beginn HD	Ende HD
Clearance	261	269	148	133
Harnstoff	260	271	163	149
	261	265	140	137
	245	252	168	171
	282	267	168	127
	277	266	184	133
	275	268	182	148
	$\bar{x} \pm 266 \pm 13$	265 ± 6	165 ± 16	143 ± 15
Clearance	222	219	137	140
Creatinin	225	223	164	155
	231	232	133	145
	235	260	142	156
	269	257	150	141
	239	242	152	138
	214	233	137	166
	$\bar{x} \pm 234 \pm 18$	238 ± 16	145 ± 11	149 ± 10
Clearance			118	132
Phospat			154	150
			137	143
			146	105
			141	114
			124	150
			166	156
			141 ± 17	136 ± 20

 \bar{x} = Mittelwert

1 Hieraus ist ersichtlich, daß die Clearance über die
Behandlungsdauer praktisch konstant ist, wobei die auf-
gezeigten Unterschiede innerhalb der üblichen Fehler-
abweichungen liegen.

5

Schließlich ist noch in Fig. 8 die Abhängigkeit des
Siebkoeffizienten gegenüber dem Molekulargewicht gezeigt.
Hieraus ist ersichtlich, daß die nach den erfindungsgemäßen
Verfahren hergestellte Faser nahezu in ihrem Verhalten
10 mit der natürlichen Niere übereinstimmt und wesentlich
besser ist als herkömmliche Membranen.

15

20

25

30

35

0168783

— KUHLEN · WACKER · LUDERSCHMIDT —

KUHLEN & WACKER
PATENTANWALTSBÜRO

- 1 -

FRESENIUS AG
6380 Bad Homburg v.d.H.

Patentanwälle/European Patent Attorneys:
Rainer A. Kühlen*, Dipl.-Ing.
Paul A. Wacker*, Dipl.-Ing., Dipl.-Wirtsch.-Ing.
Wolfgang Luderschmidt*, Dr., Dipl.-Chem.

- 11 FR07 79 4/ss

Patentansprüche

1. Asymetrische mikroporöse Hohlfaser, ins. für die Blutbehandlung aus einem hydrophoben ersten Polymer und einem hydrophilen zweiten Polymer, d a d u r c h g e k e n n - z e i c h n e t , daß sie 90 - 99 Gew.% erstes Polymer und 10 - 1 Gew.% zweites Polymer und eine Wasseraufnahmefähigkeit von 3 - 10 Gew.% aufweist und herstellbar ist durch
 - a) Durchfällen einer extrudierten Lösung von 12 - 20 Gew.% des ersten Polymers und 2 - 10 Gew.% des zweiten Polymer, Rest Lösungsmittel, wobei die Viskosität der Lösung 500 - 3.000 cps beträgt, von innen nach außen und
 - b) Herauslösen und Auswaschen eines Teils des zweiten Polymers und des Lösungsmittels.
2. Hohlfaser nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n - z e i c h n e t , daß die hydrophoben ersten Polymere Polyarylsufone, Polycarbonate, Polyamide, Polyvinylchlorid,

** Büro Frankfurt/Frankfurt Office:

Adenauerallee 18 Tel. 069/7300-1
D-6370 Oberursel Telex: 326547 pawad

* Büro München/Munich Office:

Schneegstraße 3-3 Tel. 089/62024
D-8050 Freising Telex 326547 pawad

Telegrammadresse: Pawamuc — Postcheck München 136052-812
Telex: 089/6200-4 (GP 2+3) — Telex 816100 = pawamuc

- 1 modifizierte Acrylsäure, Polyether, Polyurethane oder deren Copolymere sind.
3. Hohlfaser nach Anspruch 2, d a d u r c h g e k e n n -
5 z e i c h n e t , daß als Polyarylsulfone Polysulfon und/oder Polyethersulfon eingesetzt werden.
4. Hohlfaser nach einem der Ansprüche 1 - 3, d a d u r c h
10 g e k e n n z e i c h n e t , daß als wasserlösliche zweite Polymere Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglycol, Polyglycolmonoester, Copolymere von Polyethylenglycol mit Polypropylenglycol, wasserlösliche Derivate der Cellulose oder Polysorbate eingesetzt werden.
- 15 5. Hohlfaser nach Anspruch 4, d a d u r c h g e k e n n - z e i c h n e t , daß das zweite Polymer ein mittleres Molekulargewicht von 10.000 bis 450.000 aufweist.
6. Hohlfaser nach einem der Ansprüche 1 - 5, g e k e n n -
20 z e i c h n e t d u r c h einen Gehalt des ersten Polymers von 95-98 Gew.%, Rest zweites Polymer.
7. Hohlfaser nach einem der Ansprüche 1 - 6, g e k e n n -
25 z e i c h n e t d u r c h eine Wasseraufnahmefähigkeit von 3 - 10 Gew.%, bezogen auf das Hohlfasergewicht.
8. Hohlfaser nach Anspruch 7, g e k e n n z e i c h n e t d u r c h eine Wasseraufnahmefähigkeit von 6 - 8 Gew.%.
- 30 9. Verfahren zur Herstellung einer asymmetrischen mikroporösen Hohlfaser nach Anspruch 1, bei dem eine ein hydrophobes erstes Polymer und ein hydrophiles zweites Polymer enthaltende Lösung unter Einwirkung eines Fällmediums in einer Ringdüse zu einer mikroporösen asymmetrischen Hohlfasermembran ausgebildet wird, d a -
35 d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man eine zweite

-3-

- 1 Lösung von 12 - 20 Gew.% ersten Polymer und 2 - 10 Gew.%
zweiten Polymer, Rest Lösungsmittel, die eine Viskosi-
tät von 500 - 3.000 cps aufweist, durch eine Ringdüse
extrudiert, und mit einem Fällmittel von innen nach
5 außen unter gleichzeitigem Herauslösen eines Teils des
ersten Polymer aus dem Extrudat durchfällt und an-
schließend den herausgelösten Teil des zweiten Polymer
Porenbildners und das Lösungsmittel auswäscht.
1010. Verfahren nach Anspruch 9, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t , daß man als hydrophobe Polymere Poly-
arylsulfone Polycarbonate, Polyamide, Polyvinylchlorid,
modifizierte Acrylsäure, Polyether, Polyurethane oder
deren Copolymere einsetzt.
- 15
11. Verfahren nach 10, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t , daß man als Polyarylsulfone Polysulfon
und/oder Polyethersulfon einsetzt.
2012. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 - 11, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß man als wasserlösliche
zweite Polymere Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglycol,
Polyglycolmonoester, Copolymere von Polyethylenglycol
mit Polypropylenglycol, wasserlösliche Derivate der
25 Cellulose oder Polysorbate einsetzt.
13. Verfahren nach Anspruch 12, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t , daß man das zweite Polymer mit einem
Molekulargewicht von 10.000 - 450.000 einsetzt.
- 30
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 - 13, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Lösungsmittel
Dimethylacetamid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid,
N-Methylpyrrolidon oder ein Gemisch derselben einsetzt.

- 1 15. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 - 14, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man
als Fällmedium ein Gemisch eines Nichtlösungsmittels
mit den in Anspruch 14 genannten Lösungsmitteln ein-
5 setzt.
16. Verfahren nach Anspruch 15, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß das Fällmedium einen
Nichtlösungsmittelgehalt von wenigstens 35 Gew.%, Rest
10 aprotisches Lösungsmittel, aufweist.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 - 16, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die
Verhältnisse der eingesetzten Volumina von Fäll-
15 medium und Spinnlösung in einem Bereich von 1 : 0,5
bis 1 : 1,25 liegen.
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 - 17, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man
20 die Fällhöhe so wählt, daß das extrudierte Gebilde
vor dem Auftreffen auf das Spülbad durchgefällt ist.
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 - 18, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man das
25 Hohlfasergebilde nach dem Austritt aus der Ring-
düse ohne Fadenverzug abzieht.
20. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 - 19, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man soviel
30 Fällmedium in die extrudierte Masse unmittelbar hinter
der Düse einführt, daß der Innendurchmesser des er-
haltenen Hohlfadens im wesentlichen dem Außendurch-
messer des Düseninnenkörpers entspricht.

1/7

Fig. 1

Fig. 1a

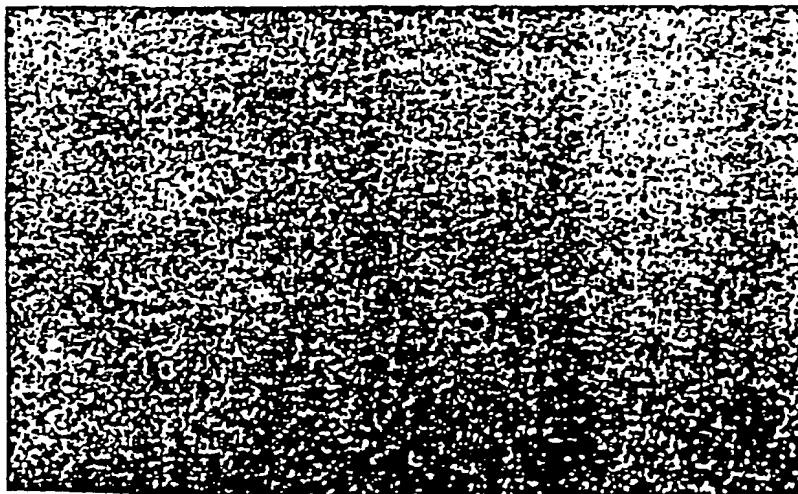


Fig. 1b

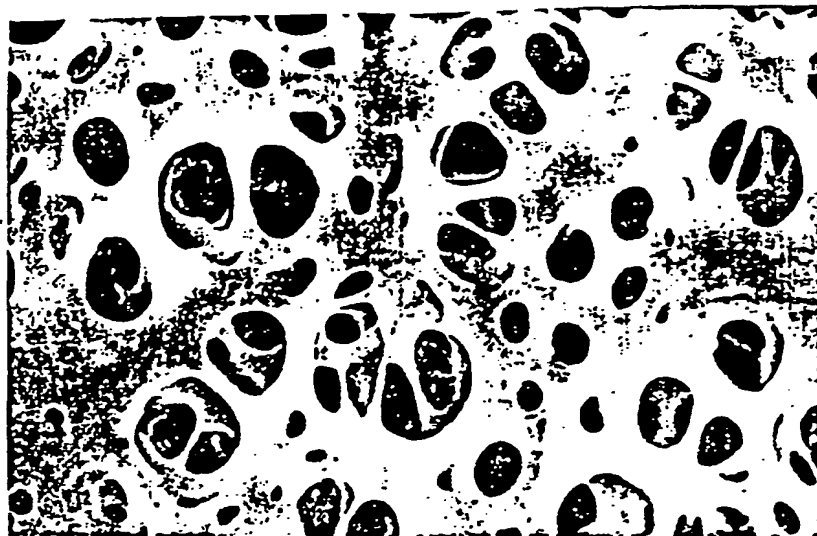


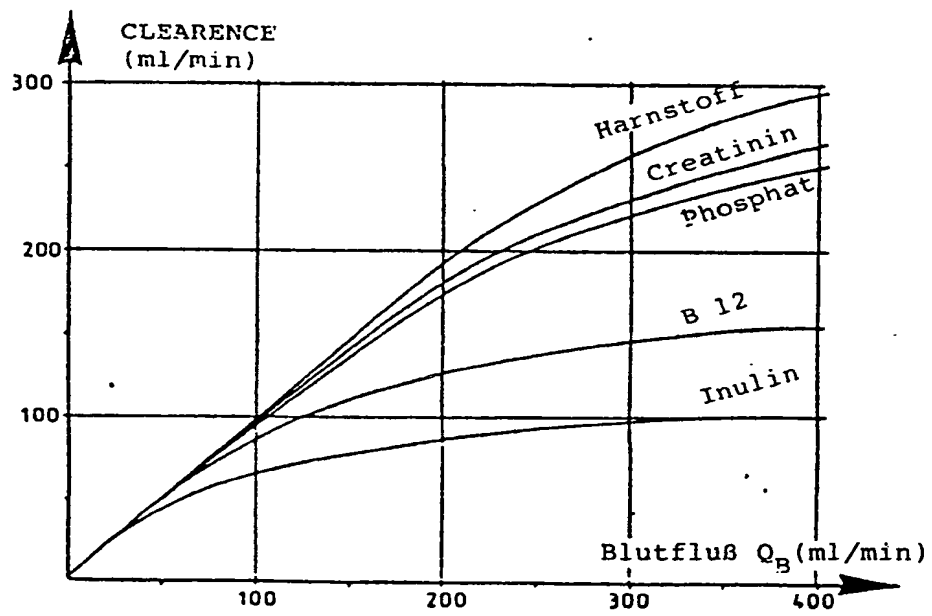
Fig. 2

Fig. 3

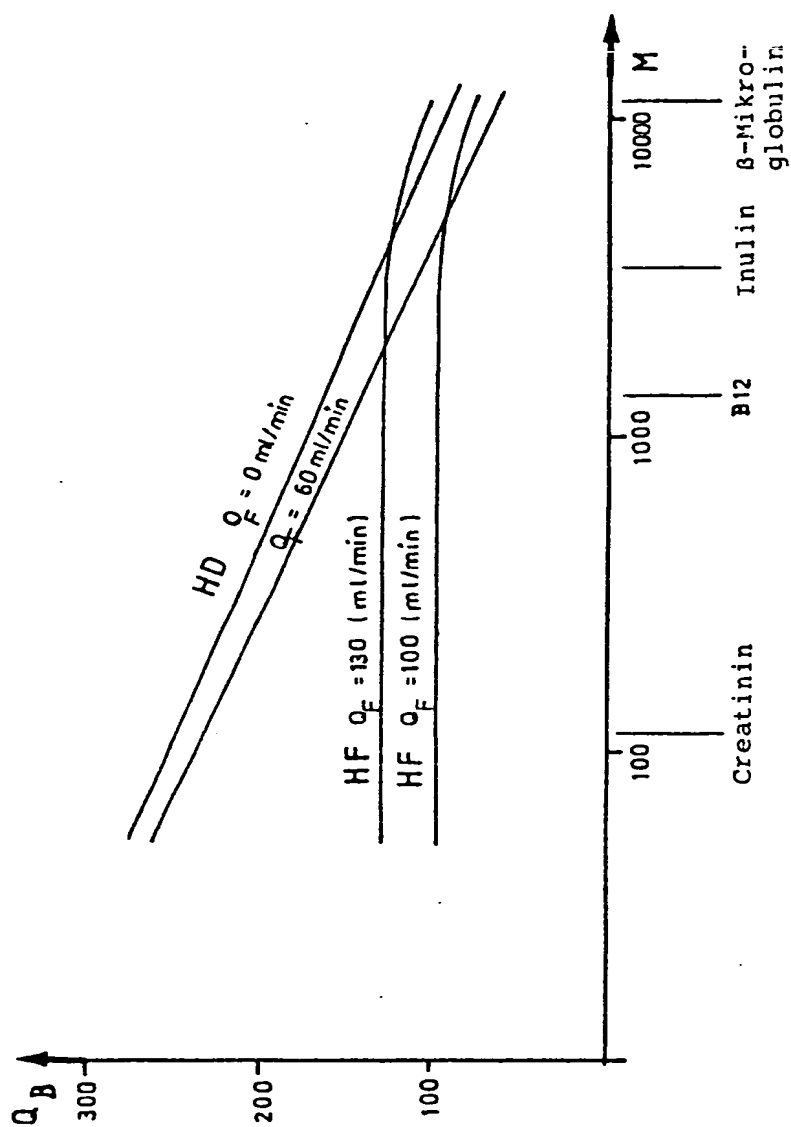


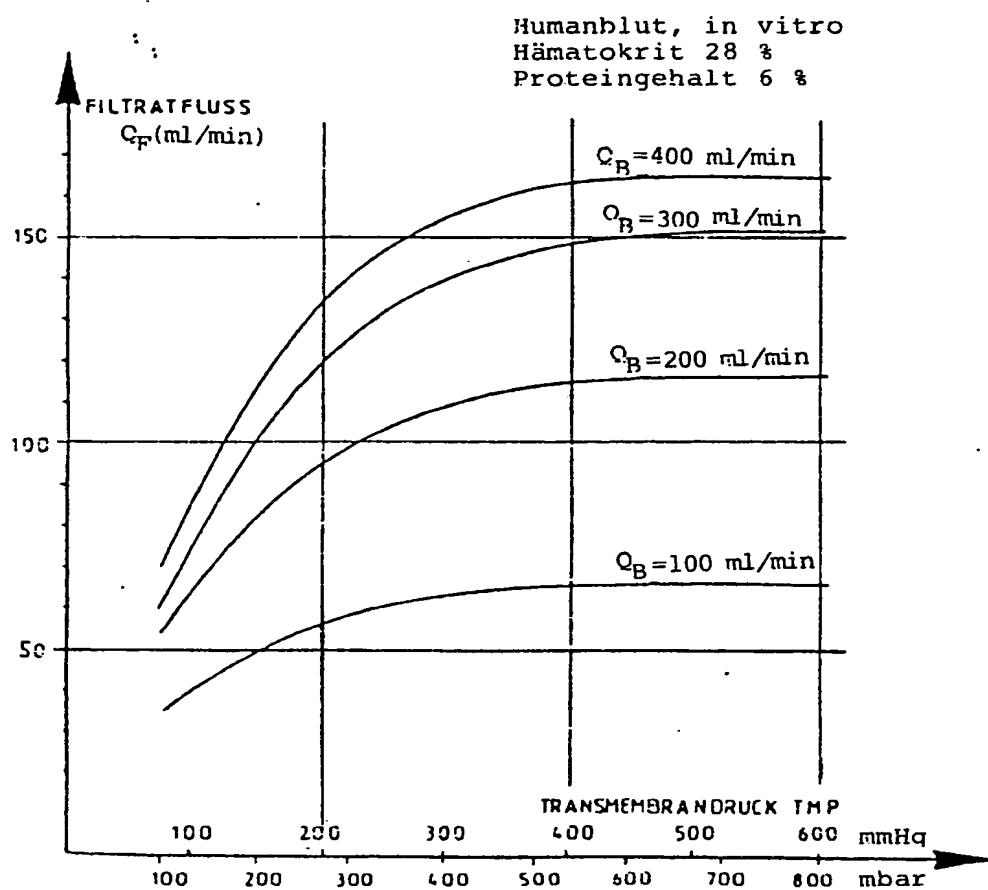
Fig. 4

Fig. 5

FILTRATFLUSS IN ABHÄNGIGKEIT VOM HKT

Blutfluß 300 ml/min
TP 6 %

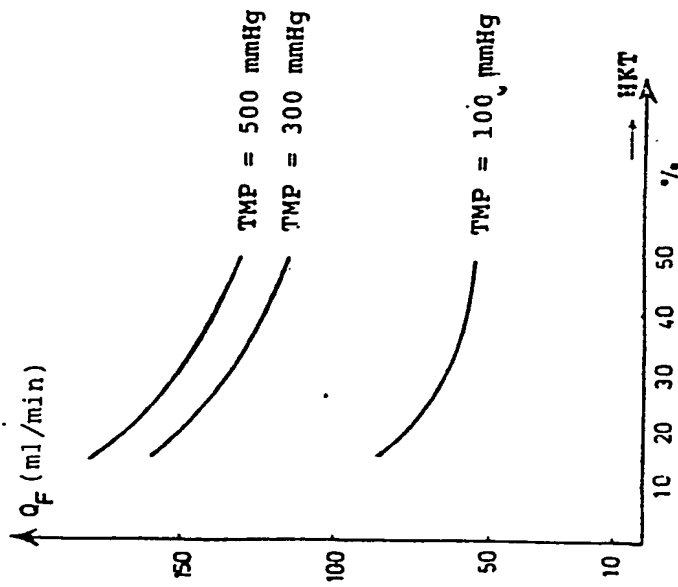
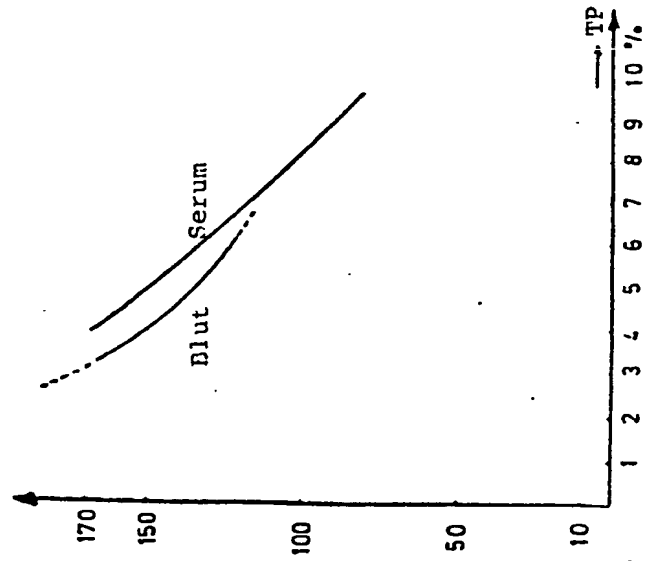


Fig. 6

FILTRATFLUSS IN ABHÄNGIGKEIT VOM PROTEINGEHALT

Humanblut (Hkt 30 %) / Humanserum
Blutfluß 300 ml/min
TMP 225 mm Hg = 0,3 bar



6/7

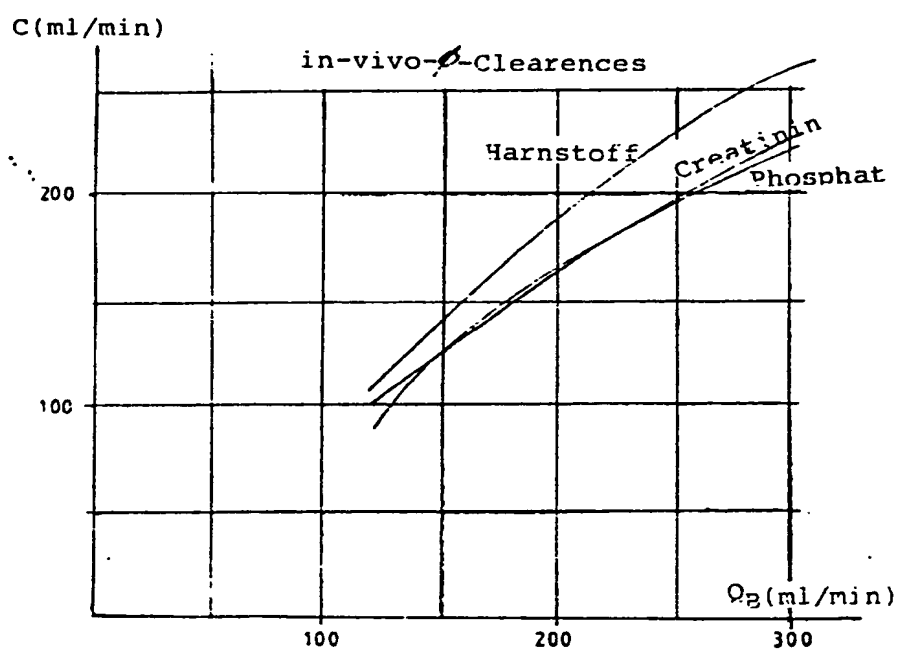
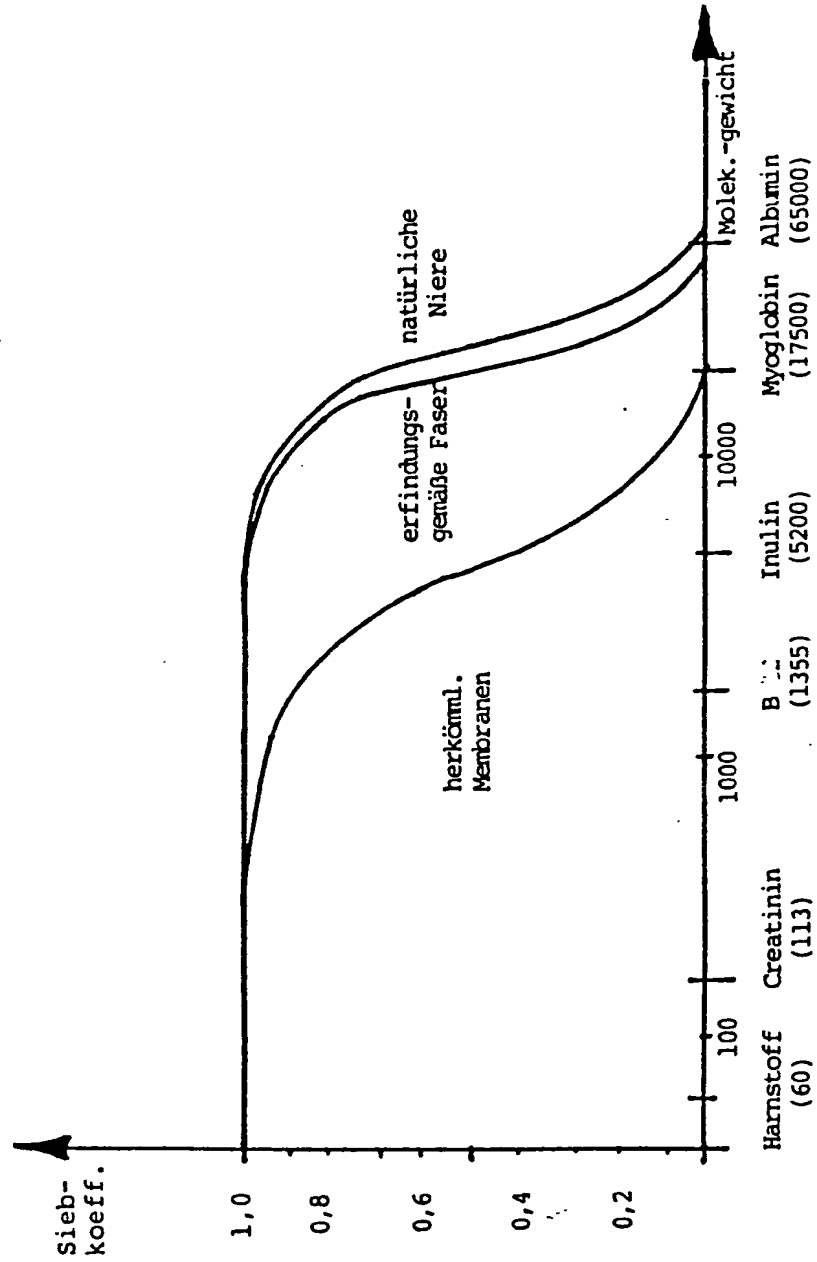
Fig. 7

Fig. 8



0168783



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 85108676.9
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
D,X	US - A - 4 051 300 (KLEIN et al.) * Ansprüche 1,2,4-10,14; Beispiel 4; Spalte 5, Zeile 64 *	1-5,9-16,20	D 01 F 1/08 B 01 D 13/04 A 61 M 1/18
	--		
D,A	DE - A1 - 3 149 976 (HOECHST AG) * Ansprüche 1,7; Beispiele *	1-5,9-14	
	--		
A	DE - A1 - 3 138 525 (AKZO GMBH) * Anspruch 1 *	1,2,4,9-11	

Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4) D 01 F B 01 D A 61 M
Recherchenort WIEN		Abchlußdatum der Recherche 09-10-1985	Prüfer REISER
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.